

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:20111

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/14-024164

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

en ejercicio de sus facultades legales, en especial de las conferidas en el numeral 26 del artículo 3° del Decreto 4886 de 2011, y

CONSIDERANDO:

PRIMERO: Que mediante escrito radicado en esta Superintendencia el 5 de febrero de 2014, con el N° 14-024164-00000-0000, por la(s) sociedad(es) Sanofi, entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada "SOLVATOS CRISTALINOS DE HIDROCLORURO DE 6-(PIPERIDIN-4-ILOXI)-2H-ISOQUINOLIN-1-ONA", que corresponde a la solicitud internacional PCT/EP2012/062431 del 27 de Junio de 2012.

SEGUNDO: Que el extracto de esta solicitud fue publicado en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 687 el 20 de febrero de 2014 habiéndose presentado oposición por parte de la(s) sociedad(es) Laboratorio Franco Colombiano, Lafrancol S.A.S., la(s) cual(es) una vez fue(ron) estudiada(s) por el Despacho, sí desvirtúa(n) la patentabilidad del objeto en estudio como se analizará más adelante.

TERCERO: Que realizado el examen de fondo mediante Oficio N° 14960, notificado por fijación en lista el 9 de diciembre de 2014, se requirió a (las) solicitante(s) en los términos del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina para que presentara respuesta a las observaciones de carácter técnico, relacionadas con la patentabilidad o cumplimiento de los requisitos establecidos por esta Decisión para la concesión de la patente.

CUARTO: Que la(s) solicitante(s) mediante escrito radicado bajo el N° 14-024164-00008-0000 el 4 de marzo de 2015, respondió oportunamente el requerimiento formulado y presenta(n) nueva(s) reivindicación(es) 1 a 21 que reemplaza(n) la(s) originalmente presentada(s), atendiendo de esta manera las observaciones efectuadas en el examen de fondo. Se aceptó el nuevo capítulo reivindicatorio presentado, comoquiera que se ajusta a las prescripciones contenidas en el artículo 34 de la Decisión 486.

QUINTO: Que en virtud de lo dispuesto en el artículo 14 de la Decisión 486 expedida por la Comisión de la Comunidad Andina *"Los países miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial."*

Tal como está contemplado en el artículo 20 de la Decisión 486, no serán patentables según lo establecido en el literal (d) *"los métodos terapéuticos o quirúrgicos para el tratamiento humano o animal, así como los métodos de diagnóstico aplicados a los seres humanos o animales"*.

La(s) reivindicación(es) 8 a 10 y 12 a 14 visibles en el escrito radicado bajo el N° 14-024164-00008-0000, no se aceptan por cuanto están referidas a un método de tratamiento

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:20111

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/14-024164

terapéutico, el cual no puede ser objeto de patente

Que por otra parte el artículo 30 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina señala: *“Las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción.*

Las reivindicaciones podrán ser independientes o dependientes. Una reivindicación será independiente cuando defina la materia que se desea proteger sin referencia a otra reivindicación anterior. Una reivindicación será dependiente cuando defina la materia que se desea proteger refiriéndose a una reivindicación anterior. Una reivindicación que se refiera a dos o más reivindicaciones anteriores se considerará una reivindicación dependiente múltiple.”

En cuanto a la(s) reivindicación(es) 15 a 21, incluida(s) en el escrito radicado bajo el N° 14-024164-00008-0000, no se ajusta(n) a los parámetros establecidos en el artículo 30 anteriormente transcrito, por cuanto no son concisas, ya que reclaman un sin número de composiciones conformadas por el hidrato de la reivindicación 7 con otros ingredientes, los cuales a pesar de ser definidos por la solicitante no encuentran tampoco soporte en la descripción. Esto ya había sido notificado en el oficio N° 14960.

SEXTO: Que la(s) reivindicación(es) 1 a 7, 11 y 15 a 21, no cumple(n) con el requisito de nivel inventivo, Lo anterior, de acuerdo con las siguientes consideraciones:

6.1. Análisis de la oposición presentada por la sociedad Lafrancol S.A.S

Afirma la sociedad oponente que *“...las composiciones y combinaciones farmacéuticas que se refieren a solvatos cristalinos de hidrocloreto de 6-(piperidin-4-iloxi)-2Hisoquinolin- 1-ona, y un compuesto adicional (...) son prácticas y eventos totalmente conocidos en la industria farmacéutica...”* Sustenta lo anterior con base en el texto “The Merck Index”, citando de este las patentes EP 89167 y US 4572909, que se refiere al principio activo Amlodipino. Además, señala que *“...la solicitud en comento pretende reivindicar combinaciones, los cuales no se consideran invenciones. En este sentido, la mezcla (Combinaciones) de productos (Moléculas) conocidos y su variación, bien sea en uso, forma, dimensión o de materia, NO se consideran invenciones por cuanto no son susceptibles de aplicación industrial, nivel inventivo y novedad, luego NO pueden acceder a beneficios patentarios (...) un efecto sinérgico nuevo no se considera inventivo como tal, dado que puede ser obvio para una persona versada en la materia...”* Finaliza diciendo que la solicitud carece de novedad y nivel inventivo frente a los documentos WO2008/077550, WO2007/012421, WO2009/080335 y CAIRA M R, “Crystalline polymorphism of organic compounds”, sin dar explicación alguna al respecto.

Frente a tales argumentos, la solicitante aclara que modificó el capítulo reivindicatorio solicitando la validación por vía PPH. En segundo lugar, respecto a los argumentos de la opositora Lafrancol S.A.S. señala que *“El opositor nunca estudia el objeto de protección de la presente solicitud de patente. Aún más, se limita a reproducir una copia de los*

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:20111

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/14-024164

documentos citados en el informe de búsqueda hecho a la presente solicitud cuando se encontraba en la fase internacional (...) queda demostrado que el opositor no presenta argumentos o pruebas que demuestren que la presente solicitud carece de los requisitos de patentabilidad...” Sin embargo, la solicitante se refiere a los documentos citados por el opositor y senala que “el compuesto reivindicado en la presente solicitud (solvatos cristalinos de hidrocioruro de 6-(piperidin-4-iloxi)-2H-isoquinolina-1-ona)), es diferente del agente Amlodipino que menciona el opositor, e igualmente difiere de los compuestos mencionados en las referencias D1, D2 y D3, siendo con ello un compuesto novedoso”. En cuanto al nivel inventivo indica que “D1 se ha tomado como el arte previo más próximo a la solicitud. Dicho documento revela el compuesto (I): clorhidrato de 6-(piperidin-4-iloxi)-2H-isoquinolina-1-ona (...) A partir de D1, una persona versada en la materia tendría que en principio elegir un hidrato como solvato, dando una forma sólida al compuesto (I). Como segundo paso, debe elegirse el dihidrato específico en forma cristalina. En D1 no existe ninguna sugerencia que permita a un experto hacer estas elecciones, así como tampoco existe dicha sugerencia en D2 o en D3 (...) El documento D4 por su parte no menciona hidrocioruro de 6-(piperidin-4-iloxi)-2H-isoquinolina-1-ona, ni la posibilidad de que este compuesto particular pueda existir como un hidrato o mucho menos como un dihidrato o alguna forma cristalina del mismo.”

En cuanto a la oposicion presentada por Lafrancol S.A.S., esta Oficina encuentra que el documento The Merck Index, y la mención de las patentes EP 89167 y US 4572909, referenciadas en dicho documento, no resulta útil para afectar la novedad o el nivel inventivo de la invención, toda vez que no pertenecen al mismo campo técnico de la invención, es decir, no se refieren o siquiera mencionan solvatos cristalinos de hidrocioruro de 6-(piperidin-4-iloxi)-2H-isoquinolina-1-ona.

En cuanto tiene que ver con la divulgación correspondiente al documento WO2009/080335, este Despacho encuentra que no afecta la novedad o el nivel inventivo de la invencion, toda vez que a pesar de divulgar el compuesto 6-(piperidin-4-iloxi)-2H-isoquinolina-1-ona, no se refiere específicamente a la sal hidrocioruro del mismo.

Por otra parte, esta Superintendencia considera que los documentos WO2008/077550, WO2007/012421, y CAIRA M R, “Crystalline polymorphism of organic compounds”, desvirtúan el nivel inventivo de la invención como se expone adelante. Por lo tanto, la oposición se considera fundada.

6.2. Objeto de la invención.

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de suministrar formas cristalinas alternativas de hidrocioruro de 6-(piperidin-4-iloxi)-2H-isoquinolin-1-ona.

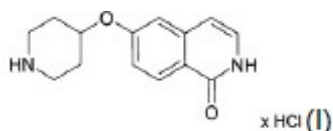
Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona un hidrato cristalino de hidrocioruro de 6-(piperidin-4-iloxi)-2H-isoquinolin-1-ona.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:20111

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/14-024164



6.3. Determinación del estado de la técnica.

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 8 de septiembre de 2011, que corresponde a la fecha de presentación de la solicitud de la cual se invoca prioridad.

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontró (encontraron) el (los) siguiente(s) documento(s) que anticipa(n) el objeto de esta solicitud

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO2008/077550	"Substituted isoquinoline and isoquinolinone derivatives as inhibitors of Rho-kinase"	3 de julio de 2008
D2	WO2007/012421	"Piperidiny-substituted isoquinolone derivatives as Rhokinase Inhibitors"	1 de febrero de 2007
D3	Artículo	"Crystalline polymorphism of organic compounds"	1998

El documento D1 divulga (Pág. 30, líneas 15-19, Pág. 62-63, compuesto 51) el compuesto hidrocloreto de 6-(piperidin-4-iloxi)-2H-isoquinolina-1-ona hidratado.

[http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?](http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=WO&NR=2008077550A1&KC=A1&FT=D&ND=3&date=20080703&DB=worldwide.espacenet.com&locale=en_EP)

[CC=WO&NR=2008077550A1&KC=A1&FT=D&ND=3&date=20080703&DB=worldwide.espacenet.com&locale=en_EP](http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=WO&NR=2008077550A1&KC=A1&FT=D&ND=3&date=20080703&DB=worldwide.espacenet.com&locale=en_EP)

El documento D2 divulga (Pág. 21, líneas 15-19; Pág. 41, compuesto 12) el compuesto hidrocloreto de 6-(piperidin-4-iloxi)-2H-isoquinolina-1-ona hidratado.

[http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?](http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=WO&NR=2007012421A1&KC=A1&FT=D&ND=3&date=20070201&DB=worldwide.espacenet.com&locale=en_EP)

[CC=WO&NR=2007012421A1&KC=A1&FT=D&ND=3&date=20070201&DB=worldwide.espacenet.com&locale=en_EP](http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=WO&NR=2007012421A1&KC=A1&FT=D&ND=3&date=20070201&DB=worldwide.espacenet.com&locale=en_EP)

D3 enseña el estudio del polimorfismo como una tarea rutinaria dentro del campo farmacéutico y que la variedad de formas cristalinas de un compuesto permiten variar propiedades como la solubilidad, estabilidad, velocidad de disolución entre otras (todo el documento).

Mino R. Caira; Crystalline Polymorphism of Organic Compounds; Topics in Current Chemistry, Vol. 1998 Springer Verlag Berlin Heidelberg 1998, págs. 163-208.

6.4. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

Nivel Inventivo.

Según lo dispuesto en el artículo 18 de la Decisión 486: *"Se considerará que una invención*

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:20111
Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/14-024164

tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica”.

En el presente caso, el hidrato cristalino y las composiciones que lo contienen reclamadas en la solicitud no tienen nivel inventivo, teniendo en cuenta que la reivindicación 1 está(n) referida(s) a: “Un hidrato cristalino de hidrocloruro de 6-(piperidina-4-iloxi)-2H-isoquinolina-1-ona.” (Radicado N° 14-024164-00008-0000)

La siguiente tabla presenta la comparación entre las características técnicas esenciales de la solicitud estudiada, mencionadas en la(s) reivindicación(es) 1 y 7, y las reveladas en el (los) documento(s) D1, D2 y D3 que representa(n) el estado de la técnica:

Tabla 1

Características esenciales	D1	D2	D3
Reivindicación 1 Un hidrato cristalino de hidrocloruro de 6-(piperidina-4-iloxi)-2H-isoquinolina-1-ona que tiene la formula en el que el hidrato contiene 1.85 a 2.2 moléculas de agua por molécula,	Hidrocloruro de 6-(piperidina-4-iloxi)-2H-isoquinolina-1-ona (pág. 30, líneas 15-19, pág. 62-63, compuesto 51)	Hidrocloruro de 6-(piperidin-4-iloxi)-2H-isoquinolin-1-ona hidratado (pág. 21, líneas 15-19; pág. 41, compuesto 12)	Los compuestos orgánicos tienden a formar diferentes polimorfos, donde cada uno tiene el potencial de poseer propiedades únicas (solubilidad, densidad, punto de fusión, entre otros)
En donde dicho hidrato cristalino tiene reflejos en un difractograma de rayos X de polvo que utiliza radiación CuKα ₁ a 8.1, 15.8, 16.5, 17.7, 19.6, 20.8, 22.2, 25.0, 26.6 y 30.5 grados 2 theta+0.2 grados 2 theta.	No se menciona	No se menciona	Ensena que la caracterización de formas cristalinas para un mismo compuesto por medio del patrón de difracción de rayos X es un método convencional
Reivindicación 7: Una composición farmacéutica que comprende el hidrato de hidrocloruro de 6-(piperidina-4-iloxi)-2H-isoquinolina-1-ona de acuerdo con la reivindicación 1.	Composiciones que comprenden dichos compuestos	Composiciones que comprenden dichos compuestos	No lo menciona

Los documentos D1 y D2 se consideran el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicaciones 1 y 7 porque divulgan el compuesto hidrocloruro de 6-(piperidin-4-iloxi)-2H-isoquinolin-1-ona (D1: pág. 30, líneas 15-19, pág. 62-63, compuesto 51;

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:20111

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/14-024164

D2: pág. 21, líneas 15-19; pág. 41, compuesto 12) y composiciones farmacéuticas que comprenden dicho agente.

2. Determinación de las diferencias técnicas de la invención con respecto al estado de la técnica más cercano:

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 4 y el compuesto de los documentos D1 y D2 consiste en que revela una forma cristalina del compuesto hidrocloreto de 6-(piperidin-4-iloxi)-2H-isoquinolin-1-ona correspondiente a su dihidrato caracterizado por su difractograma de rayos X.

3. Determinación del efecto técnico obtenido por las diferencias técnicas de la invención con respecto al estado de la técnica más cercano:

Según la descripción de la solicitud efecto técnico que logra la diferencia consiste en proporcionar una forma cristalina sólida alternativa del hidrocloreto de 6-(piperidin-4-iloxi)-2H-isoquinolin-1-ona dihidrato.

4. Establecimiento del problema técnico objetivo a solucionar con base en el estado de la técnica más cercano:

El problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular como la necesidad de obtener formas solidas del compuesto hidrocloreto de 6- (piperidin-4-iloxi)-2H-isoquinolin-1-ona.

5. Comprobación de la solución al problema técnico objetivo de la solicitud:

No hay evidencia que permita comprobar un efecto técnico superior del pseudopolimorfo de la solicitud respecto del compuesto del arte previo. Por lo tanto se puede concluir que no existe un efecto técnico probado, porque no se demuestra las ventajas de la forma cristalina de hidrocloreto de 6-(piperidin-4-iloxi)-2H-isoquinolin-1-ona dihidrato reclamado en la actual solicitud con respecto al mismo compuesto divulgado en los documentos D1 y D2.

6. Evaluar si habría sido obvio solucionar el problema técnico objetivo por la invención reivindicada:

La solución al problema técnico planteado por la invención reclamada se considera obvia porque la persona del oficio normalmente versada en la materia conoce que la determinación de la existencia del fenómeno del polimorfismo obedece a la aplicación sistemática de técnicas rutinarias en el sector farmacéutico. Es así como la anterioridad D3 divulga que los compuestos orgánicos tienden a formar diferentes polimorfos y cuando de un compuesto se puede aislar diferentes formas cristalinas, cada una tiene el potencial de poseer propiedades únicas (solubilidad, densidad, punto de fusión, entalpia de fusión, reactividad química, conductividad eléctrica, entre otros), por lo que el químico, químico farmacéutico, o ingeniero químico tiene la posibilidad de elegir según sus necesidades en

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:20111

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/14-024164

una aplicación en particular. Asimismo, el documento D3 enseña el pseudopolimorfismo, manifestado mediante la formación de hidratos y solvatos, y establece que la determinación de la existencia de polimorfos y pseudopolimorfos hace parte del proceso de preformulación. Por ello, una vez determinada la existencia del fenómeno de polimorfismo en un compuesto, mediante la aplicación de métodos tradicionales se pueden preparar las formas específicas hasta llegar a su desarrollo a gran escala. El documento D3 también indica que la gran mayoría de los pseudopolimorfos se obtienen por cristalización del compuesto orgánico a partir del respectivo solvente, donde este último se incorpora en la estructura del cristal (págs. 164, 177).

También es conocido en el campo técnico que los polimorfos son diferentes arreglos estructurales dentro de un cristal de una misma molécula o sustancia, por lo tanto una persona del oficio normalmente versada en la materia, conociendo que en los documentos D1 y D2 se divulga el compuesto hidrocloreto de 6-(piperidin-4-iloxi)-2H-isoquinolin-1-ona, y teniendo en cuenta que en la anterioridad D3 se da a conocer que el fenómeno del pseudopolimorfismo se da ampliamente en los compuestos de uso farmacéutico, esta persona se encontraría motivada a utilizar métodos de elaboración de polimorfos como los revelados en D3 para determinar la posibilidad de existencia de estructuras cristalinas alternativas y así posteriormente identificar las formas polimórficas de la molécula en cuestión, que además pueden ser analizadas por métodos de cristalografía ampliamente conocidos (Págs. 180-185). De tal manera, que no es posible concluir que la caracterización del hidrato de hidrocloreto de 6-(piperidin-4-iloxi)-2H-isoquinolin-1-ona en la actual solicitud envuelva actividad inventiva, como quiera que la molécula misma ya era conocida con anterioridad; es decir, la identificación de la forma cristalina reclamada y caracterizada mediante la técnica de DRX, no representa un avance técnico real y tampoco un salto cualitativo a la regla técnica porque el efecto asociado no fue demostrado en la descripción de la solicitud, comoquiera que las evidencias presentadas por la solicitante permitieron determinar que no hay ventajas reales del dihidrato de hidrocloreto de 6-(piperidin-4-iloxi)-2H-isoquinolin-1-ona con respecto al hidrocloreto de 6-(piperidin-4-iloxi)-2H-isoquinolin-1-ona hidratado conocido con anterioridad, que permitan afirmar un efecto realmente inesperado asociado con la nueva forma cristalina.

En consecuencia, una persona del oficio normalmente versada en la materia, encontraría la sugerencia o motivación suficiente aplicando los métodos y conocimientos que se tiene sobre el polimorfismo revelados en el documento D3, al compuesto hidrocloreto de 6-(piperidin-4-iloxi)-2H-isoquinolin-1-ona hidratado divulgado en las anterioridades D1 y D2, con el fin de determinar la existencia de la forma cristalina del del dihidrato de hidrocloreto de 6-(piperidin-4-iloxi)-2H-isoquinolin-1-ona, tal como la reivindicada.

De acuerdo con lo expuesto, las reivindicaciones 1 y 7 junto con sus dependientes no cumple con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

En su respuesta al requerimiento realizado por esta Superintendencia, la sociedad solicitante afirma con respecto a la falta de nivel inventivo que D1 no revela ningún hidrato de

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:20111

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/14-024164

hidrocloruro de 6-(piperidin-4-iloxi)-2H-isoquinolin-1-ona, especialmente no divulga un dihidrato, por no hablar de una forma cristalina de la misma. Agrega la solicitante que con base en los resultados de los experimento que se muestran en la presente solicitud, el dihidrato es estable por debajo de 90°C y por lo tanto, también a temperatura ambiente. En comparación con otros polimorfos anhidros descritos, el dihidrato es particularmente adecuado cuando se desea una lata estabilidad. Es el único que se puede almacenar a humedades relativas entre 20 y 95% en diferentes ambientes por debajo de los 90°C que son las condiciones de almacenamiento habituales. Por lo tanto, el dihidrato es particularmente adecuado para la preparación de medicamentos y composiciones farmacéuticas con estabilidad mejorada.

Es oportuno aclarar que si bien las anterioridades no divulgan de manera explícita el dihidrato que posee el espectro de difracción de rayos x objeto de la presente solicitud, el arte previo sí sugiere que este compuesto puede configurarse en diferentes estructuras polimórficas entre las que se deben considerar los pseudopolimorfos y los solvatomorfos (Pág. 31, líneas 23 a 26 D1). También se debe aclarar que como se señaló en el examen de nivel inventivo, es ampliamente conocido que una de las etapas fundamentales del proceso de preformulación y desarrollo farmacotécnico consiste en la identificación de las posibles estructuras cristalinas que pueden desarrollarse a partir de un sólido farmacéutico con la finalidad de identificar aquella que provea mejores propiedades para la elaboración de las diferentes formas farmaéuticas de un agente biológicamente activo.

En cuanto tiene que ver con las propiedades de estabilidad que manifiesta la solicitante son las razones por las cuales debe considerarse que el dihidrato reclamado posee el nivel inventivo necesario para considerarse patentable. Esta Oficina difiere de la opinión de la solicitante, toda vez que no es posible concluir que el simple hallazgo e identificación de una nueva forma cristalina, como la aquí reivindicada, envuelva actividad inventiva, como quiera que la molécula misma ya había sido sintetizada con anterioridad; es decir, la identificación de las nuevas formas cristalinas pseudopolimórfica reclamada y caracterizada mediante las técnicas de DRX, no representan un avance técnico real porque el efecto asociado no fue demostrado en la descripción de la solicitud, comoquiera que no se encontró alguna prueba o ensayo que permitiera determinar las ventajas reales de la formas cristalinas reclamada en relación al compuesto farmacológico hidrocloruro de 6-(piperidin-4-iloxi)-2H-isoquinolin-1-ona que se había dado a conocer de manera previa en los documentos D1 y D2, el cual es un agente activo reconocido en el tratamiento de enfermedades relacionadas con quinasa Rho, siendo en consecuencia una estructura cristalina alternativa que no solucionan ningún problema técnico.

Con respecto a los resultados de estabilidad presentados por la solicitante, esta Superintendencia reitera que los mismos corresponden a la determinación de una propiedad fisicoquímica del dihidrato hidrocloruro de 6-(piperidin-4-iloxi)-2H-isoquinolin-1-ona en la forma cristalina aquí reclamada, esto no puede considerarse como una ventaja o efecto sorprendente ya que tan solo se ratifica las enseñanzas del estado de la tecnica representado en el documento D3 que indica que las diversas formas cristalinas para un

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:20111

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/14-024164

mismo compuesto difieren en sus propiedades fisicoquímicas tales como la solubilidad, estabilidad, velocidad de disolución, entre otras (pág. 164). Por lo tanto, como se indicó en el análisis de patentabilidad la identificación de propiedades fisicoquímicas de una nueva forma cristalina, corresponde a una tarea rutinaria de preformulación y no representa un avance técnico real y tampoco un salto cualitativo a la regla técnica porque no existe ningún efecto asociado, al no presentarse alguna prueba o ensayo que permitiera determinar las ventajas biológicas reales de la forma cristalina del compuesto dihidrato del hidrocloreto de 6-(piperidin-4-iloxi)-2H-isoquinolin-1-ona con respecto a su forma conocida previamente a través de los documentos D1 y D2.

De igual manera es preciso señalar que la solución al problema técnico planteado por la invención reclamada se considera obvia porque la anterioridad D3 divulga que los hidratos pueden exhibir polimorfismo, y que dichos hidratos pueden ser preparados de manera simple por recristalización a partir de agua, de una mezcla de solventes que contiene agua, o por suspensión del material anhidro en agua, o simplemente exponiendo un polvo anhidro a elevadas condiciones de humedad relativa puede en algunas ocasiones dar lugar a la formación de un hidrato, este documento proporciona ejemplos de cada uno de estos procesos (Pág.166 y siguientes). Igualmente, es conocido que el agua es el solvente que forma el mayor número de sólidos tipo hidratos y se ha estimado que aproximadamente un tercio de las sustancias con actividad biológica son capaces de formar hidratos cristalinos. El comportamiento de los hidratos se ha convertido en objeto de creciente atención en las últimas décadas, principalmente debido (directa o indirectamente) al impacto potencial de los hidratos en el proceso de desarrollo y en el desempeño de las formulaciones. De lo anterior se deriva que es una actividad común en la industria el identificar los solvatomorfos de un sólido y determinar sus propiedades fisicoquímicas. En consecuencia, la formación de hidratos no corresponde a un diseño racional del solicitante para lograr un compuesto que solucione un problema específico, sino a la identificación de los posibles solvatomorfos de un sólido con la posterior caracterización de sus propiedades fisicoquímicas para establecer una eventual aplicación farmacotécnica, y aunque el producto reivindicado corresponde a una nueva configuración cristalina del dihidrato del compuesto hidrocloreto de 6-(piperidin-4-iloxi)-2H-isoquinolin-1-ona, los cristales obtenidos son producto de un estudio de recristalización efectuado sobre la molécula que se basa en la capacidad intrínseca del compuesto para cristalizar en una estructura determinada reteniendo parte del solvente formado el dihidrato divulgado en la descripción.

Igualmente, el documento D3 enseña que los hidratos representan un caso especial de solvatomorfos porque el agua no involucra aspectos relacionados con toxicidad. Por otro lado, el agua es el único disolvente que está presente en condiciones ambientales, y su absorción y posibles equilibrios entre las formas de hidrato representa una preocupación para el procesamiento, envasado, y almacenamiento. Para fines prácticos, por lo tanto, es importante determinar las estabildades relativas de solvatomorfos. Los estudios de estabilidad relativa para sistemas solvatomorfo no son diferentes de aquellos para los sistemas polimórficas anhidras, excepto que la actividad del disolvente debe ser tomada en cuenta.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:20111

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/14-024164

Adicionalmente, el documento D3 enseña diferentes métodos útiles en la determinación de la presencia de diferentes estructuras cristalinas de un hidrato entre los que se encuentran la termogravimetría para estudiar la cinética de transición de fase de los solvatomorfos, el XRD que permite obtener información fundamental sobre la estructura cristalina de la sustancia, XRD en monocristal que se considera la descripción más fundamenta de un solvatomorfo y ayuda a explicar sus propiedades físicas, la espectroscopia de absorción de infrarrojo, la espectroscopia NIR, la espectroscopia de terahertz y la espectroscopia Raman (Págs. 177 a 197).

Por lo anterior, se reitera que una persona del oficio normalmente versada en la materia, conociendo lo divulgado en los documentos D1 y D2, que dan a conocer el agente hidrocloreto de 6-(piperidin-4-iloxi)-2H-isoquinolin-1-ona, se vería motivada a utilizar métodos como los revelados en D3 para identificar otras posibles formas solvatomórficas de la molécula en cuestión, que además pueden ser caracterizados por métodos cristalográficos, de espectroscopia vibracional (Pág. 177). De tal manera que no es posible concluir que la identificación de un nuevo hidrato envuelva actividad inventiva, como quiera que la molécula misma ya había sido sintetizada con anterioridad y que la capacidad de formar hidratos es una propiedad intrínseca de dicho compuesto; es decir, la identificación del solvatomorfo reclamado no representa un avance técnico real y tampoco un salto cualitativo a la regla técnica porque el efecto asociado no fue demostrado en la descripción de la solicitud, comoquiera que no se encontró alguna prueba o ensayo que permitiera determinar las ventajas reales del hidrato del dihidrato hidrocloreto de 6-(piperidin-4-iloxi)-2H-isoquinolin-1-ona reclamado, que permita probar un efecto realmente inesperado asociado a una mejora en sus propiedades o actividad farmacológica.

En este orden de ideas, es evidente que se pretende protección para un estado cristalino más del hidrocloreto de 6-(piperidin-4-iloxi)-2H-isoquinolin-1-ona, que aunque es nuevo por no encontrarse divulgada la forma de dihidrato con la caracterización de XRD reivindicada, se deriva de la naturaleza del estado sólido de esta molécula, propiedad alrededor de la cual se tiene amplio conocimiento, de acuerdo con la materia técnica que los documentos D1 y D2 ya enseñaban al momento de la presentación de la solicitud y que se discutió anteriormente.

En consecuencia, una persona del oficio normalmente versada en la materia, encontraría la sugerencia o motivación suficiente aplicando los métodos y conocimientos que se tiene sobre polimorfismo y formación de hidratos revelados en D3, al compuesto hidrocloreto de 6-(piperidin-4-iloxi)-2H-isoquinolin-1-ona, con el fin de determinar la existencia una forma cristalina alternativa para este compuesto tal como la reivindicada.

En conclusión, teniendo en cuenta que los argumentos de la solicitante no desvirtúan de manera alguna las objeciones a la patentabilidad ya sustentada, el Superintendente de Industria y Comercio,

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:20111

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/14-024164

RESUELVE:

ARTÍCULO PRIMERO: Declarar fundada la oposición presentada por la sociedad Laboratorio Franco Colombiano, Lafrancol S.A.S., de acuerdo con las razones expuestas en la parte considerativa de la presente Resolución.

ARTÍCULO SEGUNDO: Denegar la patente de invención a la creación titulada "SOLVATOS CRISTALINOS DE HIDROCLORURO DE 6-(PIPERIDIN-4-ILOXI)-2H-ISOQUINOLIN-1-ONA".

ARTÍCULO TERCERO: Notificar el contenido de la presente resolución a la sociedad Sanofi y a sociedad Laboratorio Franco Colombiano, Lafrancol S.A.S. en calidad de Opositora, advirtiéndoles que contra ella procede el recurso de reposición, ante el Superintendente de Industria y Comercio, el cual podrá ser interpuesto en el momento de la notificación o dentro de los diez (10) días hábiles siguientes a ella.

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Bogotá D.C., el 24 Abr 2015

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,



PABLO FELIPE ROBLEDO DEL CASTILLO

Doctor(a)

LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ, CAVELIER@CAVELIER.COM

Doctor(a)

TITO NOE PARRA MURILLO, tparra@lafrancol.com

Elaboró: Emilse Cano Urrego

Revisó: Gloria Jacqueline Alfonso Roza

Revisó: Jose Luis Salazar Lopez

Aprobó: JosÉ Luis Londoño FernÁndez